Aus der Nephrologischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin
Chefarzt: Professor Dr. med. G. Seybold
des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart

Vergleichende bakteriologische Untersuchungen an simultan gewonnenen Blasenpunktions- und Mittelstrahlurinen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Brigitte Schaible geb. Frohnert
aus Frankenberg/Eder

1978

Aus der Nephrologischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin
Chefarzt: Professor Dr. med. G. Seybold
des Robert-Bosch-Krankenhauses Stuttgart

Vergleichende bakteriologische Untersuchungen an simultan gewonnenen Blasenpunktions- und Mittelstrahlurinen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Brigitte Schaible geb. Frohnert
aus Frankenberg/Eder

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Seybold
	(Prof. Dr. K. Kochsiek)

Herrn Professor Seybold möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung der Arbeit danken.

Ausserdem gilt mein Dank Herrn Professor Witzenhausen für die freundliche Mitarbeit, Herrn Dr. Augustin und Fräulein Hessler für die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methoden	
	1. Patientengut	4
	2. Uringewinnung	4
	a. Blasenpunktion	
	b. Mittelstrahltechnik	
	3. Urintransport und bakteriologische Untersuchung	9
	a. Transport	
	b. Keimzahlbestimmung	
	c. Keimartbestimmung	
III.	Ergebnisse	12
	1. Keimzahl	
	2. Keimart	
IV.	Diskussion	22
V.	Zusammenfassung	33
VI.	Literaturverzeichnis	34

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

Diagnose und Therapie von Harnwegsinfektionen (HWI) stützen sich ganz wesentlich auf den Nachweis und die Identifizierung der verantwortlichen Erreger (7, 21, 26, 27, 29, 39, 41). Das Material für die bakteriologische Untersuchung ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Urin. Nur in seltenen Ausnahmefällen kommen andere Materialien in Frage, wie z. B. Blutproben bei hämatogener Streuung oder auch Nierengewebe selbst, welches intraoperativ oder durch perkutane Nierenpunktion gewonnen wurde.

Die Deutung bakteriologischer Urinbefunde ist nicht unproblematisch. Zum einen ist es notwendig zu wissen, mit welcher Technik der Urin gewonnen wurde. Normalerweise ist das Harnwegssystem ja bis zum inneren Urethraspinkter steril (6, 39). In der Urethra selbst finden sich jedoch physiologischerweise Keime (26, 39, 41). Wird Urin durch die MSU-Technik gewonnen, wird er in der Regel Keime enthalten, jedoch muss diesen nicht obligat eine pathologische Bedeutung zukommen. Andererseits gilt jeder im Blasenurin nachgewiesene Keim als pathologisch und pathogenetisch wirksamer Keim.

Zum anderen sind HWI unspezifische Infektionen, d. h. viele Erreger können die gleiche Symptomatik hervorrufen, ohne dass aus dieser Symptomatik, wie z. B. beim Scharlach, auf die Art des Erregers zurückgeschlossen werden kann.

Nun gehören neben den Infektionen des Respirationstraktes die HWI zu den häufigsten Infektionskrankheiten überhaupt. In einer Studie von SAVAGE (42) zum Beispiel wurde schon bei Schulanfängerinnen in 1, 6 % der Fälle eine signifikante Bakteriurie festgestellt (30). In 6 - 20 % unselektionierter Sektionen fanden sich pyelonephritische Residuen, wobei in rund 3/4 dieser Fälle die Diagnose zu Lebzeiten nicht bekannt war (4, 15). Rund 20 % der Patienten in unseren chronischen Dialyseprogrammen hatten eine chronische Pyelonephritis als Grunderkrankung. HWI stellen damit über das Einzelschicksal hinaus auch ein grosses sozialmedizinisches Grundproblem dar.

Der frühzeitigen Erkennung und gezielten Behandlung kommt somit grösste Bedeutung zu (30).

Auf diagnostischer Ebene sollten vor allem jene Untersuchungsmethoden angewendet werden, die auch eine ausreichend diagnostische Sicherheit gewährleisten.

Die bakteriologischen Untersuchungsmethoden selbst sind weitgehendst standardisiert und erfordern nur gelegentlich geringe Modifikationen. Entscheidende Fehlermöglichkeiten bestehen jedoch bei der Materialgewinnung und dem Transport des Untersuchungsmaterials.

Die derzeit am häufigsten benutzte Methode der Uringewinnung stellt die MSU-Methode dar. Die urethrale Kontamination wird hierbei durch die zusätzliche Bestimmung der Keimzahl/ml Urin in der von KASS beschriebenen Form abgeschätzt (25).

Diese Methode gibt gewisse Informationen zur Frage, ob eine antibiotische Behandlung erforderlich ist oder nicht. Sie gibt jedoch beim Vorliegen von Mischkulturen keine Auskunft zur Frage, welcher der vorgefundenen Keime der aetiologisch bedeutsame ist. Blasenurin, soweit er kontaminationsfrei gewonnen wurde, erscheint als ein weit geeigneteres Untersuchungsmaterial, da hiermit, unabhängig von quantitativen Methoden, immer nur pathogenetisch bedeutsame Keime erfasst werden.

Nach HÖFFLER und FIEGEL (21) ist die suprapubische Blasenpunktion das einzige Vorgehen der Uringewinnung, das einer kritischen Prüfung standhält. Sie wird hiermit zum Parameter, an dem alle anderen Verfahren zu messen sind. Grösste Vorbehalte existieren gegenüber der Uringewinnung durch Katheterismus, die mit der Gefahr der iatrogenen Blaseninfektion (5 - 40 %) belastet ist, darüberhinaus zur Bakteriämie (21, 49) führen kann (sog. Katheterfieber).

In der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen der bakteriologischen Urindiagnostik vergleichende quantitative und qualitative bakteriologische Untersuchungen an Blasenpunktions- und Mittelstrahlurin (BP und MSU) durchge-

führt, die simultan am selben Patienten gewonnen wurden. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Blasenpunktion als Referenzmethode sollte Information zur diagnostischen Sicherheit der Mittelstrahlmethode in der von KASS angegebenen Form gewonnen werden. Diese Untersuchungsreihe beabsichtigte, den sogenannten Entnahmefehler näher festzulegen.

Im Rahmen der quantitativen Untersuchungen wurden ausser der Keimzahlbestimmungsplatte noch drei verschiedene Eintauchnährböden parallel beimpft und die darauf gewonnen Ergebnisse mit denen der Keimzahlplatte verglichen.

II. Methoden

1. Patientengut:

In einem Zeitraum von 26 Monaten wurden unter dem klinischen Verdacht auf einen akuten Harnwegsinfekt bzw. das akute Rezidiv eines chronischen Harnwegsinfektes (= HWI) an 262 Patienten 314 vergleichende Untersuchungen von Blasenpunktions- und Mittelstrahlurin (= BP und MSU) vorgenommen. Nach möglicherweise vorausgegangener antibiotischer Therapie wurde mindestens eine 3-tägige Therapiepause eingelegt.
Über die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten gibt die Abb. 1 Auskunft.
In der Tabelle 1 sind die wesentlichsten Symptome und Befunde zum Zeitpunkt der Untersuchung angeführt.
Tabelle 2 zeigt die prozentuale Häufigkeit der Verdachtsdiagnosen, die zunächst ohne Vorliegen der bakteriologischen Urinbefunde gestellt wurden.

2. Uringewinnung:

a) Blasenpunktion

Zur Grössenbestimmung von Uterus und Prostata wurden die Patienten vorher rektal untersucht. Ausserdem wurde der Unterbauch nach möglichen Tumoren abgetastet, um eine spätere Verwechslung mit der prall gefüllten Blase zu vermeiden.
Am Vortag der vorgesehenen Blasenpunktion wurden die Patienten angewiesen, ab Mitternacht keinen Urin mehr zu lassen; kurz vor BP erhielten die Patienten noch 500 ml Tee oder Mineralwasser und 40 mg Furosemid (Lasix^{R}) (21, 48), um die Restfüllung der Blase zu erreichen. Die Blasenfüllung wurde dann auch meist nach 60 - 90 min erreicht.
Die Punktion wurde durchgeführt, wenn:

1. das subjektive Symptom des starken und schmerzhaften Miktionsdranges und

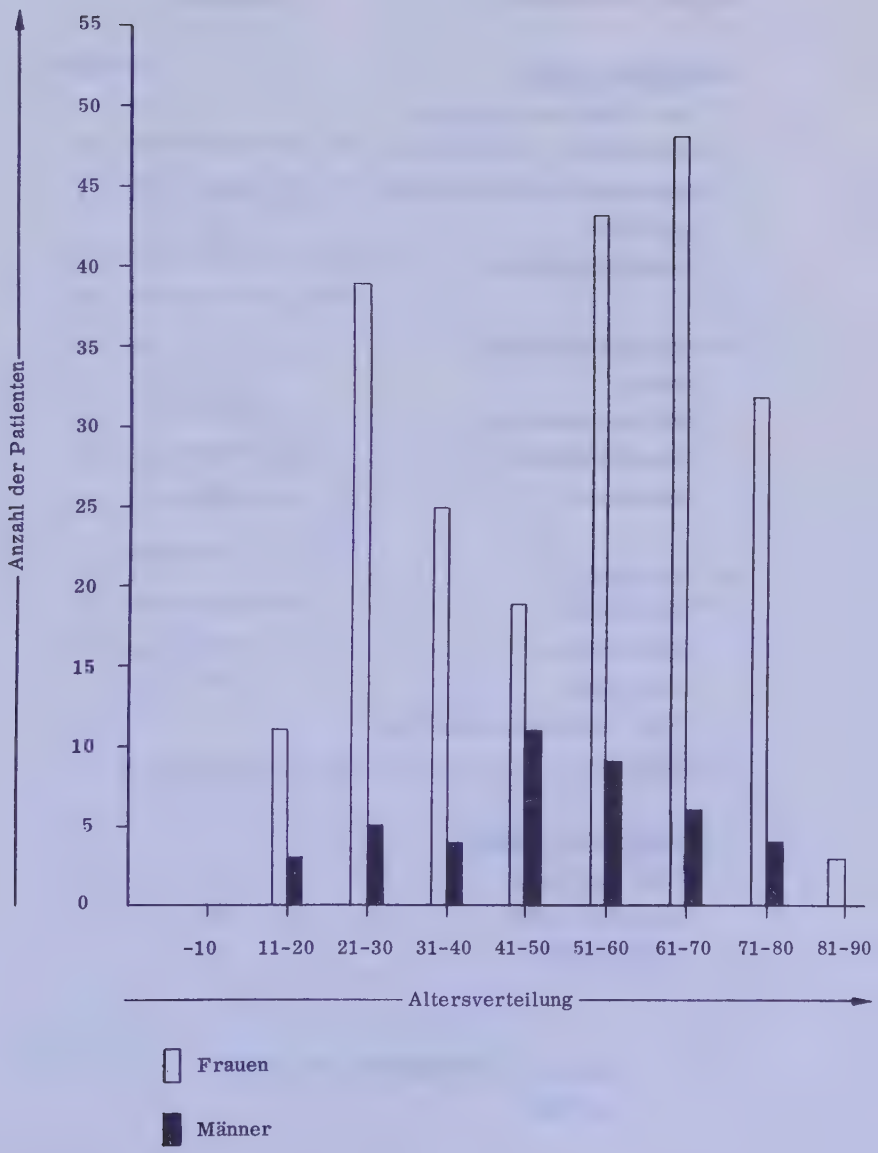

Abb. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten

Symptome bzw. Befunde:	% Häufigkeit
1.) Klinische Befunde:	
Dys-, Nykt- und Pollakisurie	1,8
Schüttelfröste	0,6
Druckschmerzhafte Nierenlager	0,6
Hypertonie	4,9
Temperaturerhöhung	9,5
2.) Serologische Befunde:	
Anämie	5,5
BSG-Beschleunigung	12,5
Kreatininerhöhung	4,0
Leukocytose	3,0
3.) Urinbefunde:	
Bakteriurie	10,4
Erythrozyturie	9,0
Leukozyturie	17,8
Pathol. Epithelienausscheidung	7,6
Proteinurie	6,7
4.) Radiologische Befunde:	
Kelchverplumpung	0,7
Parenchymschaden	3,9
Abflusshindernis	1,5

Tab. 1: Befunde zum Zeitpunkt der Untersuchung (n = 314)

Diagnosen	% Häufigkeit
1.) Uncharakteristische Harnwegsinfektionen	21,5
2.) Akute Pyelonephritis	11,9
3.) Chronische Pyelonephritis	3,3
4.) Interstitielle Nephritis	2,6
5.) Glomerulonephritis	2,6
6.) Nephrolithiasis	4,5
7.) Nierenmissbildung	2,7
8.) Niereninsuffizienz	7,9
9.) Hypertonie	9,5
10.) Diabetes mellitus	10,5
11.) Sonstige	23,0

Tab. 2: Klinische Hauptdiagnose zum Zeitpunkt der Untersuchung (n = 314)

2. das objektive Symptom der Blasenpalpation und Perkussion über der Symphyse vorlag.

Bei weiblichen Patienten gelang es nicht immer, die Blase zu perkutieren, so dass die Schmerzhaftigkeit bei der Palpation häufig das einzige objektive Symptom darstellte (50).

Vor der Punktion wurde die suprapubische Region mit einem Desinfektionsspray abgesprüht und, wenn nötig, die Schambehaarung teilweise abrasiert. Es wurde unmittelbar oberhalb des os pubis in der linea alba mit einer 8-10 cm langen und 1 mm starken Kanüle senkrecht zur Bauchdecke eingegangen und die Blase unter Aspiration angestochen. Für die Untersuchung wurden ca. 20ml benötigt. Zu Punktionstechnik siehe Abb. 2:

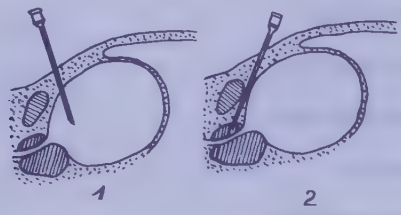

Abb. 2: 1. Typische, 2. unerwünschte Lage der Punktionsnadel (50)

Eine Lokalanästhesie an der Punktionsstelle erwies sich als überflüssig (3, 31, 46).

Zur Vermeidung von Blutungen und Austritten von Urin durch die Punktionsstelle ist es nötig, dass der Patient nach der Blasenpunktion sofort die Blase entleert, damit sich der Stichkanal durch Kontraktion der Blasenmuskulatur wieder schliesst (46).

Patienten mit Incontinentia urinae oder Oligurie, alten Narben im Unterbauch, Fettschürzen, bakteriell infizierten Hauterkrankungen, wie z. B. Ekzemen, und Patienten mit bekannter hämorrhagischer Diathese wurden nicht in die Untersuchungsreihe miteinbezogen. Aus psychologischen Gründen wurden Schwangere ebenfalls ausgenommen, wenn es auch oft wegen der Gefahr der

pyelitis gravidarum im Sinne einer Aufpfropfgestose wichtig wäre, exakte Urinbefunde zu erlangen.

b) Mittelstrahltechnik

Im Anschluss an die Blasenpunktion erhielten die Patienten einen Einmalwaschhandschuh und wurden angewiesen, ihre äussere Genitalregion gründlich mit Wasser und Seife zu reinigen. Zu diesem Zweck sollten sie kein Desinfektionsmittel benutzen, welches eventuell in den Urin gelangen und dort das Bakterienwachstum hemmen könnte. Zusätzlich wurde den Patienten die Technik der Mittelstrahluringewinnung ausführlich erklärt. Der MSU wurde durch Einbringen eines sterilen Glaskruges in den laufenden Harnstrahl aufgefangen.

3. Urintransport und bakteriologische Untersuchungen:

a) Transport

Die Urinproben wurden in unserem Labor zur Vermeidung des Transportfehlers sofort (innerhalb der nächsten 30 Min.) auf bestimmte Nährböden (s. unten) überimpft und anschliessend für 24 Stunden bei 37° C bebrütet. Danach erfolgte der Transport zum Gesundheitsamt, wo die weitere Bearbeitung erfolgte.

b) Keimzahlbestimmung

Auf Keimzahlbestimmungsplatten, deren Zusammensetzung aus Tab. 3 ersichtlich ist, wurden je 0,01 ml BP und MSU pipettiert und mit einem sterilen Glasspatel ca. 1 Min. lang gleichmässig verteilt (19).
Parallel hierzu wurde noch das dip-slide Verfahren (GUTTMAN und NAYLOR 1967) eingesetzt, um die Abweichungen bzw. Übereinstimmung dieser Methode mit der Keimzahlbestimmungsplatte zu überprüfen (18).
Folgende Eintauchnährböden wurden getestet:

1. Merckognost-Bacteriurie — Merck
2. Uricult — Boehringer
3. Urotube — Hoffmann-La Roche

Die Zusammensetzung des CLED-Agars der Eintauchnährböden (Cystin-Lactose-Elektrolyt-Deficient-Medium) entspricht der der Keimzahlbestimmungsplatte, was bedeutet, dass nur die auf diesen Böden erzielten Ergebnisse mit der KZ-Platte verglichen werden können. Die übrigen Nährböden auf dem Uricult- bzw. Urotube-Objektträger wurden nicht ausgewertet.

c) Keimartbestimmung

Der restliche Urin wurde ca. 5 Min. lang bei 5000 U.p.min zentrifugiert, das Sedimentmaterial mit einer Öse, die 0,01 ml Urin fasst, auf einen Blut-, Endo- und Enterokokken-Agar ausgestrichen. Die Zusammensetzung der einzelnen Agarplatten ist aus Tab. 3 ersichtlich. Blutagarplatten eignen sich für das Wachstum des gesamten Keimspektrums, Endoplatten besonders für das Wachstum von Enterokokken.

Bei dem Vorgehen muss auf peinlichste Sterilität geachtet werden. Keimzahl-, Blut-, Endo-, Enterokokken-Agar und Eintauchplatten wurden anschliessend, wie schon angedeutet, 24 h lang bei 37° C im Brutschrank inkubiert und danach die Keimzahlen auf der Keimzahlbestimmungsplatte und den Eintauchnährböden abgelesen. Die restlichen Agarplatten wurden zur Typisierung und Resistenzbestimmung per Boten zur Hygieneabteilung des Gesundheitsamtes der Stadt Stuttgart befördert. Die Eintauchnährböden blieben 48 h lang zur Kontrolle im Brutschrank. Die ins Hygiene-Institut geschickten Proben wurden dort ständig von der gleichen Assistentin auf dieselbe Art und Weise verarbeitet.

Tab. 3: Zusammensetzung der verschiedenen Agarplatten

Zusammensetzung von:

a. Keimzahlbestimmungsplatte:

Oxoid	10 g
Veal infusion solids	10 g
Dextrose	2 g
Sodium chloride	3 g
Disodium phosphate	2 g
Sodium acetate	1 g
Adenin sulphate	0,01 g
Gianine hydrochloride	0,01 g
Uracil	0,01 g
Xanthine	0,01 g
Aneuria	0,00002 g
Ionogar	12 g

pH ca. 7,4

b. Blutagarplatte:

Trypton	15 g
Soya peptone oxoid	5 g
Sodium chloride	5 g
Agar No 3 (Oxoid L1 3)	15 g

pH ca. 7,3

autoklavieren und mit 40 ml Hammelblut mischen

c. Endo-Agar-Platte:

Peptone	100 g
Lactose	10 g
Potassium phosphate	3,5 g
Sodium sulphite	2,5 g
Basic fuchsin	0,4 g
Ionogar No 2	10 g

pH ca. 7,5

d. Enterokokken-Agar-Platte:

Bacto-Tryptose	20 g
Bacto-Yeast-Extract	5 g
Bacto-Dextrose	2 g
Dipotassium phosphate	4 g
Sodium azide	0,4 g
Bacto-Agar	10 g
2,35 Triphenyl-Tetrazolium	0,1 g

e. Traubenzuckerbouillon:
4-fach konzentrierte Bouillon

1:4 verdünnen mit Wasser
2 % Traubenzucker hinzufügen
und ausgießen
3 Tage lang 1/2 h autoklavieren

III. Ergebnisse

In Abb. 3 wird der Anteil der positiven Blasenpunktionsurine in Relation zu Alter und Geschlecht der untersuchten Patienten dargestellt. Es fällt auf, dass bei den weiblichen Patienten in zwei Altersgruppen eine Häufung positiver BP auftrat: einmal in dem Bereich zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und nochmals zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.
Bei den männlichen Patienten fand sich eine Häufung positiver BP nur zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr.

1. Ergebnisse der Keimzahlbestimmungen:

Die Tab. 4 zeigt die Ergebnisse der Keimzahlbestimmungen, die mit KZ-Platte und Eintauchnährböden ermittelt wurden. Hierbei sind BPU und MSU unabhängig voneinander ausgewertet worden. Es wurde eine Zuordnung zu bestimmten KZ-Bereichen getroffen. Die KZ-Platte ergab ca. 68 % sterile BP und ca. 12 % sterile MSU. Unter den positiven MSU fanden sich zwei KZ-Bereiche, in denen eine Häufung deutlich wurde. Der erste Bereich befand sich unter 10^3 Keime/ml und der andere über 10^5 Keime/ml. Bei den positiven BP fand sich nur eine Häufung, und zwar über 10^5 Keime/ml. Es fehlte also die Häufung im niedrigen KZ-Bereich, die beim MSU die Kontamination bei der Passage der unteren Harnwege widerspiegelt.
Da im BPU jeder Keimnachweis eine Behandlungsindikation darstellt, müssten nach den positiven BP-Ergebnissen 102 Patienten behandelt werden. Bei den Untersuchungen der MSU fanden sich aber nur 94 Patienten mit Keimzahlen über 10^5 Keime/ml, die nach den KASS'schen Ergebnissen behandelt werden müssten.
In Tab. 5 wurden die Ergebnisse innerhalb der einzelnen Urinpaare miteinander verglichen. In den ersten drei Zeilen sind alle positiven Ergebnisse der KZ-Platte eingetragen. Es sind wieder 102, aber nur 89 davon zeigten im MSU Keimzahlen von 10^5 Keimen/ml und mehr. Die MSU-Ergebnisse hätten bei einmaliger Untersuchung also nur ca. 87 % der durch BP diagno-

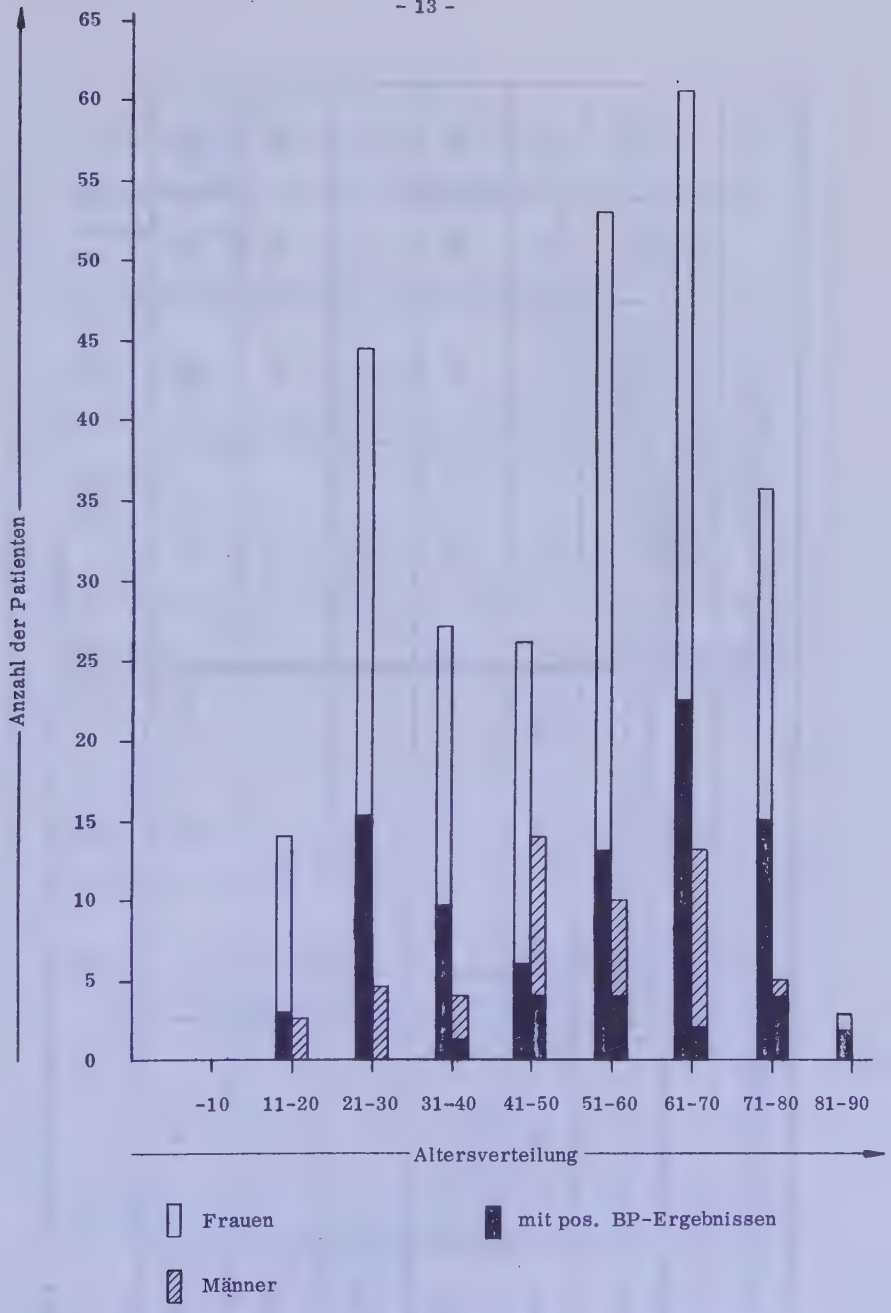

Abb. 3: Positive Ergebnisse der Punktionen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

BLASENPUNKTIONSURINE					MITTELSTRAHLURINE			
Keimzahl pro ml	KZ-Bestimmungs-platte	CLED:			KZ-Bestimmungs-platte	CLED:		
		Bacteriurie	Uricult	Urotube		Bacteriurie	Uricult	Urotube
steril	212	215	208	212	39	65	65	64
10^3	2	1	-	-	83	53	52	54
10^3-10^4	7	3	3	4	70	57	52	52
10^4-10^5	4	-	-	-	28	34	26	28
10^5	89	95	103	98	94	105	119	116

Tab. 4: Vergleich der Keimzahlen von BP und MSU auf verschiedenen Nährböden

Bakteriologische Befunde (KZ-Platte)	Häufigkeit	Therapeutische Folgerung
BP = pos. MSU 10^4	4	nötige Therapie unterlassen
BP = pos. MSU= 10^4 10^5	9	nötige Therapie unterlassen bzw. Kontrolle
BP = pos. MSU= = 10^5	89	Übereinstimmung von BP und MSU
BP = steril MSU = 10^5	5	Therapie unnötig durchgeführt

Tab. 5: Keimzahl-Ergebnisse im direkten Vergleich simultan entnommener Urinproben

stizierten behandlungsbedürftigen Harnwegsinfektionen angegeben. Das bedeutet, dass ca. 13 % der Patienten mit Keimen in der Blase der notwendigen Therapie entgangen bzw. in den diagnostisch unsicheren Bereich gefallen wären.

Andererseits zeigten 5 Patienten eine signifikante Bakteriurie im MSU in Verbindung mit einem sterilen BP-Ergebnis und wären somit unnötig behandelt worden.

Bei der Auswertung der Eintauchnährböden ergaben sich bei den positiven BPU der KZ-Platte vergleichbare Ergebnisse. Untereinander wichen die einzelnen dip-slides in bezug auf die Keimzahlhöhe ebenfalls kaum voneinander ab.

Bei der Verarbeitung von MSU stimmten die Ergebnisse der einzelnen Eintauchnährböden untereinander ebenfalls wieder gut überein.

Allerdings entstanden grössere Unterschiede im Vergleich mit der KZ-Platte, und zwar in den Bereichen 10^4 Keime/ml. Im KZ-Bereich 10^4 Keime/ml herrschte wieder gute Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen von KZ-Platte und dip-slides.

2. Ergebnisse der Keimartbestimmungen:

Die Tab. 6 zeigt die prozentuale Häufigkeit verschiedener Keime, die in positiven BP und MSU vorkamen, unabhängig davon, ob in Mono- oder Mischkulturen.

Im BPU dominierte deutlich E. Coli; gefolgt von Enterokokken, B. Proteus und Enterobacter in weitem Abstand.

Die restlichen Keimarten spielen quantitativ lediglich eine untergeordnete Rolle.

Im MSU wird E. Coli in der Häufigkeit zweifellos von Enterokokken übertroffen. Ansonsten ist die Reihenfolge ähnlich wie im BPU!

Diese Befunde lassen annehmen, dass E. Coli der häufigste Keim bei Infektionen der Blase bzw. der Nieren darstellt und Enterokokken die häufigsten

Keimart	Blasenpunktionsurine	Mittelstrahlurine
E. Coli	75 (73,5 %)	158 (54,7 %)
Enterokokken	18 (17,7 %)	175 (60,6 %)
B. Proteus	11 (10,8 %)	45 (15,6 %)
Enterobacter	9 (8,8 %)	22 (7,6 %)
Pseudomonas aeruginosa	1 (0,98%)	2 (0,7 %)
Vergr. Streptokokken	2 (1,96%)	7 (2,4 %)
Streptokokkus anhäm.	2 (1,96%)	4 (1,4 %)
Aerobe Sporenbildner	2 (1,96%)	3 (1,04%)
Sarzinen	2 (1,96%)	49 (17,0 %)
Streptokokkus häm.	1 (0,98%)	5 (1,7 %)
Coliforme Bakterien	1 (0,98%)	6 (2,1 %)
Staphylokokkus aureus	1 (0,98%)	2 (0,7 %)
Sprosspilze	-	1 (0,3 %)

Tab. 6: Keimspektrum und Häufigkeit ihres Vorkommens in BP und MSU (BP: n = 102, MSU: n = 289)

urethralen Kontaminationskeime sind.

Diese Ergebnisse stellen ein wichtiges Kriterium für die Auswahl eines Antibiotikums dar, falls einmal, ohne ein bakteriologisches Ergebnis abwarten zu können, ein HWI therapiert werden muss.

In Tab. 7 ist das Verhältnis von Mono- zu Mischkulturen in BPU und MSU dargestellt. Bei den Infektionen der Blase handelt es sich in 84 % der Fälle um Monokulturen und im MSU waren es nur 36,7 %.

Die Tab. 8 und 9 zeigen die häufigsten Keimkombinationen der Mischkulturen von BPU und MSU. Daraus ist wiederum ersichtlich, dass E. Coli und Enterokokken nicht nur einzeln, sondern auch in Kombinationen die häufigsten Keime sind.

Kulturen:	Blasenpunktionsurine	Mittelstrahlurine
Monokulturen:	86 (84, 3%)	106 (36, 7%)
Mischkulturen:	16 (15, 7%)	183 (63, 3%)
- 2 Keime	13 (12, 8%)	129 (44, 6%)
- 3 Keime	3 (2, 9%)	50 (17, 3%)
- 4 Keime	-	4 (1, 4%)

Tab. 7: Häufigkeit von Mono- bzw. Mischkulturen in BP und MSU (BP: n = 102, MSU: n = 289)

Keimkombinationen:	Häufigkeit
E. Coli + Enterokokken	7 (6,9 %)
E. Coli + B. Proteus	2 (1,96 %)
E. Coli + Enterobacter	2 (1,96 %)
Enterokokken + B. Proteus	1 (0,98 %)
Enterokokken + Pseudomonas aeruginosa	1 (0,98 %)
E. Coli + Enterokokken + Enterobacter	2 (1,96 %)
E. Coli + Enterobacter + anhäm. Strept.	1 (0,98 %)
Mischinfektionen insgesamt:	16 (15,72 %)

Tab. 8: Vorkommen von Mischkulturen und Häufigkeit von bestimmten Keimkombinationen in 102 pos. BP

Tab. 9: Vorkommen von Mischkulturen und Häufigkeit von bestimmten Keimkombinationen in 289 MSU

Keimkombinationen:	Häufigkeit
E. Coli + Enterokokken	88 (30, 5 %)
Enterokokken + Sarzinen	12 (4, 2 %)
Enterokokken + B. Proteus	10 (3, 5 %)
Enterokokken + Enterobacter	7 (2, 4 %)
E. Coli + B. Proteus	4 (1, 4 %)
E. Coli + Enterobacter	1 (0, 3 %)
E. Coli + vergr. Streptokokken	1 (0, 3 %)
E. Coli + Enterokokken + B. Proteus	21 (7, 3 %)
E. Coli + Enterokokken + Enterobacter	7 (2, 4 %)
E. Coli + Enterokokken + coliforme Bakt.	5 (1, 7 %)
Enterokokken + Enterobacter + B. Proteus	2 (0, 7 %)
E. Coli + Enterobacter + häm. Strept.	1 (0, 3 %)
E. Coli + Enterokokken + häm. Strept.	1 (0, 3 %)
Enterokokken + Pseudomonas aerug. + B. Proteus	1 (0, 3 %)
E. Coli + Enterokokken + Pseudomonas aer.	1 (0, 3 %)
E. Coli + Enterobacter + Enterokokken + B. Proteus	3 (1, 0 %)
Sonstige	17 (5, 9 %)

IV. Diskussion

Das Hauptziel des diagnostischen Vorgehens bei Infektionen der ableitenden Harnwege ist die eindeutige Identifizierung der pathogenetisch wirksamen Keime. Die Identifizierung der Keime schafft die Voraussetzung für eine gezielte antibiotische Therapie (6, 7, 9, 22, 35, 39, 41, 48), die unter Umständen intermittierend wochen-, ja monatelang notwendig ist. Das Hauptproblem der bakteriologischen Untersuchung aber stellt die Gewinnung geeigneten Untersuchungsmaterials dar (40).

Der direkte Erregernachweis kann ausser im Urin z. B. auch im Blut erbracht werden. Andere Zeichen der Infektion sind u. a. BSG-Beschleunigung, Leukozytose, $_2$-Globulin-Erhöhung, sie stellen allerdings nur indirekte Befunde dar. Spezifischer wäre z. B. schon der Nachweis von Antikörpern gegen bestimmte Keime (12).

Eine pathologische Eiweissausscheidung im Urin, wie auch ein pathologisches Urinsediment können der Lokalisation des Infektes nützlich sein.

Eine Diagnose kann aber anhand dieser Untersuchungen nicht gestellt, lediglich der Verdacht erhärtet werden.

Da die Niere selber und Teile der ableitenden Harnwege mit einigen speziellen Ausnahmen nicht ohne weiteres zugänglich sind, wird in der Routinediagnostik Urin als Substrat für notwendige Untersuchungen benutzt (40).

Die oben erwähnten serologischen Untersuchungen bedürfen eines speziell hierfür eingerichteten Labors und können in der Regel nicht in der Praxis durchgeführt werden. Die Entnahme von Biopsiematerial ist praktisch nur perkutan oder intraoperativ möglich und kommt auch nur sehr selten in Frage.

Für die Gewinnung des Urines stehen folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Katheterismus
2. Mittelstrahltechnik
3. Blasenpunktion

Die Katheterisierung der Blase zum Zweck der bakteriologischen Urinuntersuchung sollte weitgehendst vermieden werden, um das Hinausschieben der Keime von der Urethra in die Blase, den sogenannten Katheterinfekt, zu vermeiden (3, 7, 14, 20, 21, 23, 27, 44, 45, 47). Nach verschiedenen Literaturangaben traten in 3 - 40 % (36, 44) nach Katheterisierung Infektionen auf, bei vorher sterilem Blasenpunktionsurin.

Eine Ausnahme hierzu bildet wahrscheinlich nur der sogenannte Invaginationskatheter (43), der beim Einbringen durch seine Entfaltungstechnik keine Gewebereizungen oder Substratverschiebungen hervorruft.

Mittelstrahlurin stellt derzeit bei der Diagnostik von bakteriellen Harnwegsinfektionen das am häufigsten verwandte Material dar. Da die Urethra durch physiologisch vorkommende Keime besiedelt ist (22, 42, 45, 47), lässt der alleinige qualitative Nachweis nicht zwischen pathogenetisch bedeutungsvollen Keimen und Kontaminationskeimen unterscheiden. Bei der Passage des Urins durch 4 verschiedene Abschnitte des harnableitenden Systems (Niere, Urether, Blase, Urethra) kann der Infekt an jeder Stelle des HWS vorgelegen haben. Über die Lokalisation einer möglichen Infektion lässt sich aus diesem Grund durch die qualitative MSU-Technik keinerlei Aussage machen.

Seit KASS (1956) wird der Urin nicht nur qualitativ sondern auch quantitativ untersucht. KASS hatte den Urin von einem Frauen-Kollektiv, bestehend aus vier verschiedenen Gruppen, untersucht. Bei der ersten Gruppe handelte es sich um gesunde Frauen, ohne jeglichen Anhalt einer Infektionskrankheit, die zweite Gruppe bildeten Diabetikerinnen, bei der dritten Gruppe handelte es sich um Patientinnen mit bekannten Cystocelen, und bei der vierten Gruppe der Frauen bestand der Verdacht einer Pyelonephritis (25).

Er fand bei diesen Untersuchungen, dass Keimzahlen von 10^5 Keimen/ml und mehr mit grösster Wahrscheinlichkeit die Trennlinie zwischen Bakteriurie und Kontamination darstellen, falls gewisse Kriterien, wie z. B. pH-Wert des Urins, nicht zu schnelle Urinpassage, keine vorangehende antibiotische Therapie, Obstruktionen des HWS etc., berücksichtigt werden. KZ-Bereiche zwischen 10^4 und 10^5 Keime pro ml sah er als Verdachtsbereich, der kontrollbe-

dürftig ist. Allerdings orientierte er sich lediglich an klinischen Befunden und Krankheitsverläufen, da ihm die direkte Referenzmethode fehlte. Nach verschiedenen Literaturstellen besteht aber der Verdacht, dass sich im Zweifels- bzw. Kontaminationsbereich möglicherweise eine grössere Anzahl von falsch negativen Resultaten verbirgt.

In der vorliegenden Arbeit wird die suprapubische BP als direkte Referenzmethode zur MSU-Technik gewählt, da die BP im Moment als sicherste Methode zum Keimnachweis angesehen wird (2, 3, 20, 27, 28, 31, 40, 46, 47). Blasenharn ist nach Meinung vieler Autoren physiologischerweise steril (13, 22, 25, 42). Jeder sichere Keimnachweis in der Blase ist daher pathologisch. Darüberhinaus besteht in etwa 50 % der Fälle mit Keimnachweis in der Blase gleichzeitig eine Pyelonephritis (42), wobei der Mechanismus der Ascension diskutiert wird. Deshalb sollte die akute Cystitis auch so behandelt werden, als ob eine akute PN vorläge (15).
Andererseits liegen zur Zeit noch keine ausreichenden Informationen zur Sicherheit der Ergebnisse der BP vor. Kontaminationen durch Hautkeime sind bei der Entnahme nicht auszuschliessen, zusätzlich noch bei der Verarbeitung, so dass die geschätzt falsch positiven Ergebnisse bei der BP zwischen 1,6 und 8 % liegen (2, 27, 39). Zusätzlich müssen die falsch negativen Ergebnisse erwähnt werden, zu denen es durch z. B. im Falle einer Überwucherung bzw. Verdrängung einzelner Keimarten oder durch eine eventuell begonnene Antibiotikatherapie oder durch sogenannte Hemmstoffe im Urin kommen kann, die nach GRIMM und SHAFIRI (17) in 30 % und nach BIECHTELER und HAAS (8) in 16 % der Urine vorkommen.
Wie der Vergleich der beiden Methoden (MSU-Technik und BP) zeigt, entstehen deutliche Unterschiede bezüglich Keimart und Keimzahlhöhe. Von den 314 MSU-Proben waren 39 steril (12,4 %), 94 (30 %) hatten Keimzahlen $= 10^5$/ml. 23 Proben befanden sich im Bereich zwischen 10^4 und 10^5/ml. Andere Autoren (27, 31, 34, 41, 47, 48) fanden im MSU je nach untersuchtem Kollektiv etwa zwischen 3 und 40 % sterile Ergebnisse. In den MSU-

Proben mit Keimzahlen - 10^5/ml liegen die Angaben zwischen 35 und 40 % (34, 41).

Im BP sahen die Ergebnisse wie folgt aus: 212 Proben waren steril (67, 5 %) und 102 Proben (32, 5 %) positiv, wobei von diesen 102 Proben 9 im Bereich 10^4 Keime/ml und 4 mal 10^5 Keime/ml, der Rest aber mehr als 10^5 Keime/ml zeigte.

Bei verschiedenen Autoren liegt der Anteil der sterilen BP zwischen 59 und 90 %, je nach untersuchtem Kollektiv (34, 41, 48).

Der direkte Vergleich der einzelnen Urinpaare zeigt, dass im Hinblick auf die klinische Bedeutung und unter Zugrundelegung der KASS'schen MSU-Technik in 89 Fällen eine Übereinstimmung von BP und MSU existierte (BP positiv, MSU - 10^5 Keime/ml).

In 13 Fällen wäre die Therapie entweder fälschlicherweise unterlassen bzw. eventuell als Kontamination abgewertet worden, obwohl ein sicherer Harnwegsinfekt vorlag. Somit hatte in 102 Fällen mit Keimen in der Blase die MSU-Technik nur in 89 Fällen sofort dieselbe Diagnose erbracht. In 13 Fällen (ca. 13 %) wären falsch negative Ergebnisse entstanden.

Zusätzlich fanden sich im MSU noch 5 falsch positive Ergebnisse (2 %), die zu einer überflüssigen antibiotischen Therapie geführt hätten.

Folglich kann man sagen, dass die MSU-Methode im signifikanten Bereich, d. h. bei mehr als 10^5 Keime/ml, eine recht grosse Sicherheit besitzt und die KASS'schen Ergebnisse von unseren Untersuchungen bestätigt werden können; im Keimzahlbereich 10^5 Keime/ml und darunter jedoch falsch negative Resultate relativ häufig sind, wobei kein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten bezüglich der Methode gefunden wurde (22, 31).

Während die Keimzahl das wesentliche Kriterium für die Einleitung der antibiotischen Therapie ist (MSU), geben uns die Keimartbestimmungen Hinweise über die Häufigkeit der Beteiligung der einzelnen Keime an HWI, wobei die Aussage allerdings erst für die Ebene der Blase zutrifft. Darüberhinaus ist die Identifizierung der pathogenetisch wirksamen Keime Voraussetzung für den Erfolg der antibiotischen Therapie (27, 34, 45).

Bei den positiven BP-Urinen handelt es sich meistens um Monokulturen. Wir fanden nur in ca. 16 % der positiven BPU Mischinfektionen, im Gegensatz dazu handelt es sich in 63 % der positiven MSU um Mischkulturen.
Welchem dieser Keime soll man aber innerhalb einer Mischkultur die grösste Bedeutung beimessen?
Da nicht alle Keime einer Mischkultur in gleicher Weise gegen ein bestimmtes Antibiotikum empfindlich sind, wird die Wahl des notwendigen Medikamentes sehr problematisch (27) und zwingt häufig zu einer "Schrotschusstherapie", die sämtliche Keime, auch Kontaminationskeime, erfassen muss.
Aus diesem genannten Gegensatz von Mono- und Mischkulturen geht hervor, dass es sich bei den Erkrankungen der oberen Harnwege in den meisten Fällen um Infektionen mit nur einem bestimmten Keim handelt und dieser eine eindeutige Therapie verlangt (41).
Unter den im BP nachgewiesenen Keimen standen E. Coli mit 74 % eindeutig im Vordergrund, Enterokokken, B. Proteus und Enterobacter folgten erst in weitem Abstand. Im MSU hingegen überwogen Enterokokken - Mischkulturen waren jedoch die Regel -, so dass die mögliche Schlussfolgerung entsteht, dass Enterokokken meist Kontaminationskeime sind und die Kontamination unterhalb der Blase stattfinden muss.
Im BP gibt es demzufolge nur ein Keimspektrum, und zwar nur ein p a t h o l o g i s c h e s, wohingegen im MSU p a t h o l o g i s c h e s und p h y s i o l o g i s c h e s Keimspektrum gleich sind und nicht unterschieden werden können.
Der quantitative Nachweis kann bei der BP-Untersuchung völlig ausser acht gelassen werden, da jeder sichere Keimnachweis pathologisch ist. Zum Vergleich unserer Ergebnisse siehe die Keimspektren anderer Autoren in Tab. 10 und 11.
Auch hier liegen E. Coli in den positiven BP eindeutig an der Spitze, wobei die restlichen Verteilungen dann von unseren Ergebnissen abweichen.
In den positiven MSU kristallisieren sich die Enterokokken ebenfalls nicht so deutlich hervor wie bei uns. Über das Verhältnis von Mono- zu Mischkulturen in den positiven BPU und MSU schwanken die Angaben verschiedener

Tab. 10: Keimspektren verschiedener Autoren im BP

(die Zahlen sind Prozentangaben)

Autoren	Thieler (46)	Höffler Opitz Schäffer (22)	Berchthold Keiser Rhomberg (7)	Ritzerfeld (35)
Patientenzahl		328	428	2150
Keimarten:				
E. Coli	67,1	61	71,6	47
Klebsiellen	7,1	16	2,1	2
Aerobacter				
B. Proteus	4,9	25	7,6	14
B. Pyocyaneus	2,7	15	2,8	5
Staphylokokken	9,3	2	5	5
Enterokokken	6,7	7	1,9	21
Streptokokken	1,3		2,5	
Monokulturen:				

Keimart	Hoigne et. alt. (23)	Sarre +) (37)	Schaal ++) (39)
Patientenzahl	224	220	7347
1. E. Coli	43	32, 8	57
2. Enterokokken	30	41, 9	29
3. Aerobacter		2, 6	
4. Streptokokken	7		4
5. Staphylokokkus aur.		2, 6	6
6. B. Proteus	11	7, 2	20
7. B. Pyocyaneum	3	3, 8	8
8. Klebsiella	4	4, 2	13
9. Alkaligenes		2, 2	
10. apathogene Keime		2, 7	
11. andere Keime	2		
12. Mischkulturen	keine Aussage	45-55	39

Tab. 11: Keimspektren anderer Autoren

+) d. h. im MSU, ++) d. h. im Spontanurin

(die Zahlen sind Prozentangaben)

Autoren (6, 22, 34, 37, 41, 46) bei den Monokulturen im positiven BPU von 73 - 98 % und den Mischkulturen im positiven MSU von 27 - 50 %, je nach Patientenkollektiv.

Trotz der guten Ergebnisse der perkutanen, suprapubischen BP im Sinne einer direkten Referenzmethode zur MSU-Technik gibt es vereinzelte Stimmen gegen den routinemässigen Einsatz dieser Methode (1, 2, 14), die gelegentlich sogar als heroischer Eingriff bezeichnet wird (22), was unserer Meinung nach nicht richtig ist.

Zur Gefahr des Eingriffes muss gesagt werden, dass im Rahmen unserer Untersuchungen, wo Patienten mit den genannten Kontraindikationen von der BP ausgeschlossen wurden, keine Komplikationen beobachtet wurden, so dass sie praktisch einen risikolosen Eingriff darstellt.

Siehe auch hierzu die Aufstellung der Komplikationen anderer Autoren in Tab. 12.

Die BP zeichnet sich also, bei geringer Komplikationsrate und unbedeutender Belastung des Patienten, durch hohe Verlässlichkeit bezüglich der bakteriologischen Aussage aus (35), die eine exakte Chemotherapie ermöglicht (31).

Die Punktion ist ein harmloser und schmerzloser Eingriff, der in den meisten Fällen mit einer Venenpunktion verglichen wird (3, 6, 10, 12, 31). WIEBEL et alt. (48) berichten, dass Schulkinder sogar die Punktion dem Katheter vorzogen. Selbst in der Pädiatrie hat sich die BP zur Gewinnung eines einwandfreien Untersuchungsmaterials eingeführt (48).

Sie ist sogar ambulant anwendbar (6, 12) und bedeutet keine zusätzliche Belastung für ein Labor (31).

Ausserdem eignet sich die BP gut für die häufig notwendigen Verlaufskontrollen sowie Therapieerfolge, da sie jederzeit reproduzierbar ist (31, 34, 47). KELLER (26) berichtet ausserdem, dass morphologisch noch keine Narben nachgewiesen wurden.

Zur Belastung des Patienten ist zu sagen, dass er lediglich die Blasenfüllung unangenehm empfindet und daher psychische Gründe nicht als Kontra-

Autoren	Anzahl der BP	Anzahl der Komplikationen	Art der Komplikationen
Berchtold et alt. (7)	966	1	Fieberanstieg
Höffler et alt. (21)	800	0	
Kunz et alt. (27)	1500	3	Hämatome
Mössner et alt. (31)	66	0	
Reutter et alt. (34)	900	0	
Schneider et alt. (41)	1000	1	Schwellung an der Punktionsstelle
Stamey et alt. (42)	2500	0	
Thieler et alt. (46)	800	0	
eigene	314	0	

Tab. 12: Komplikationen nach suprapubischer Blasenpunktion

indikationen angesehen werden sollten.

Als diagnostische Grenze muss hervorgehoben werden, dass die Aussagen auf die Ebene der Blase und proximal davon beschränkt sind, d. h. keine diagnostische Mitteilung über die distalen Teile des HWS, wie z. B. bei einer Urethritis gegeben wird.

Andererseits müssen die falsch positiven Ergebnisse der MSU erwähnt werden und die damit verbundenen unnötigen Therapien, was gleichbedeutend ist mit gefährlicher Resistenzentwicklung und Kostensteigerungen.

Bei der Beurteilung einer Methode sollten jedoch deren Risiken im Vergleich mit diagnostischem Gewinn, d. h. der Vermeidung anderer Risiken gesehen werden.

Zusätzlich zum quantitativen und qualitativen Vergleich von MSU und BPU wurden noch Eintauchnährböden hinzugezogen, um die Keimzahlhöhe mit den gefundenen Werten auf den üblichen Keimzahlbestimmungsplatten zu vergleichen und ihren routinemässigen Einsatz zu rechtfertigen. Diese Methode der dip-slides, die 1967 von GUTTMANN und NAYLOR entwickelt wurde (18), dient dem einfachen quantitativen bakteriologischen Nachweis (33), sollte allerdings nicht zur Typisierung benutzt werden. Mit Hilfe dieser Eintauchnährböden lassen sich Keimzahlen schnell und einfach in der Routinediagnostik bestimmen (11, 16, 28, 32, 33, 49).

Wir konnten bei unseren Untersuchungen lediglich den Cled-Eintauchagar benutzen, da dieser in seiner Zusammensetzung der Keimzahlbestimmungsplatte entspricht.

Wir fanden, dass es nicht nötig ist, die KZ-Platte bei der Keimzahlbestimmung einzusetzen, da der Vergleich mit den dip-slides bei der Keimzahlbestimmung praktisch zum selben Ergebnis führt.

Dies wird auch von anderen Autoren angegeben. So wird das Agareintauchverfahren als geeignete Screening-Methode bei z. B. Vorsorgeuntersuchungen bezeichnet und ausserdem auf die Vorzüge bezüglich des Versandes hingewiesen, wo es durch sekundäres Wachstum zur Verfälschung von Laborergebnissen kommen kann (9, 11, 12, 24, 32, 49).

SCHAAL (39) weist ausserdem auf die einfache Handhabung am Krankenbett durch das Pflegepersonal hin, durch die es möglich wird, die umständlichen Kühlketten zu umgehen und das Keimzahlergebnis schon nach 24 Stunden zu erhalten. Er fand eine Treffsicherheit von 94, 2 %, weist aber dennoch darauf hin, dass bei alleiniger Benutzung von dip-slides die Erregeridentifizierung und Resistenztestung sehr mühsam sind und deshalb ein übliches Verfahren eingesetzt werden soll (33).

BREITFELLNER (9) sieht die Kombination von BP und MSU mit dip-slides als lückenloses System von Gewinnung, Transport und Verarbeitung der Hauptproben an.

V. Zusammenfassung

Bei 262 Patienten wurden insgesamt 314 mal simultan BPU und MSU gewonnen und die Urine quantitativ und qualitativ bakteriologisch untersucht.
Es fanden sich in 68 % der Fälle sterile BPU- und in 12 % der Fälle sterile MSU-Proben. Die MSU-Technik hätte nur in 87 % der Fälle (= positive BP-Ergebnisse) einen bestehenden Harnwegsinfekt aufgedeckt; d. h. 13 % wären der nötigen Therapie entgangen.
Andererseits wären 5 Patienten aufgrund der MSU-Ergebnisse unnötig therapiert worden (= sterile BP-Ergebnisse).
Bei der Keimartbestimmung fanden wir im BP 84 % Monokulturen und im MSU 63, 3 %.
Im BP herrschte E. Coli mit 73, 5 % deutlich vor, gefolgt von Enterokokken mit 17, 7 %, B. Proteus mit 10, 8 % und Enterobacter mit 8, 8 %.
Im MSU war die Reihenfolge: Enterokokken 60, 6 %, E. Coli 54, 7 %, B. Proteus 15, 6 %, Enterobacter 7, 6 %. Die restlichen Keime spielen nur eine untergeordnete Rolle.
Die Ergebnisse wurden jeweils mit denen anderer Autoren verglichen.
Bezüglich der Eintauchnährböden von Boehringer, Merck und Roche fanden wir untereinander kaum Unterschiede.
Im Vergleich mit den Ergebnissen der Keimzahlbestimmungsplatte von BPU-Proben entstanden ebenfalls keine Differenzen. Im MSU traten Unterschiede in den Keimzahlbereichen 10^4 Keime/ml auf, im signifikanten Bereich herrschte jedoch ebenfalls gute Übereinstimmung.

VI. Literaturverzeichnis

1. ALBRECHT, J., RHEINFURT, H.: Bakteriologische Harndiagnostik
   Dtsche med. Wschr. 97, 1438 (1972)

2. ASSCHER, A.W.: Urinary tract infection
   Value of early diagnosis
   Kidney int. 7, 63-67 (1975)

3. BAILEY, R.R., LITTLE, P.J.: Suprapubic bladder aspiration in diagnosis of urinary tract infection
   Brit. med. J. 1, 293-294 (1969)

4. BERNDT, R.: Die Pyelonephritis, ein diagnostisches und therapeutisches Problem
   Internist 3, 678-684 (1962)

5. BAUMANN, U., SCHMID, J., REICH, Th.: Vergleichende quantitativ-bakteriologische Untersuchungen von Urin erhalten durch Blasenpunktion und Katheter, sowie durch Blasenpunktion und Mittelstrahl
   Schweiz. med. Wschr. 99, 1086-1089 (1969)

6. BERCHTOLD, P.: (a) Die Blasenpunktion als diagnostisches Mittel
   Dtsche med. Wschr. 4, 178-179 (1970)

7. BERCHTOLD, P., KEISER, G., RHOMBERG, F., TRUNIGER, B.: (b)
   Die Diagnostik des Harnwegsinfektes durch Blasenpunktion bei ambulanten und stationären Patienten
   Schweiz. med. Wschr. 99, 1184-1187 (1969)

8. BIECHTELER, W., HAAS, F.: Bakteriostatika im Urin
   diagnostik 4, 176-177 (1971)

9. BREITFELLNER, G.: Aufgewertete, bakteriologische Harndiagnostik
   Wien. med. Wschr. 122, 100-103 (1972)

10. BRÜHL, P., STEINMETZ, U.: (a) Zur Frage der quantitativ kulturellen Keimdiagnostik im Urin bei unspezifischen Harnwegsentzündungen
Med. Klin. 59, 299-302 (1964), Nr. 8

11. BRÜHL, P., ADAMS, E., STRAUBE, W.: (b) Ergebnisse und Erfahrungen beim Nachweis der Bakteriurie mit Uricult
Der Urologe A10, 14-17 (1971)

12. BRÜHL, P., GRIMM, H., MARGET, W.: (c) Rundtischgespräch II
6 Freiburger Tagung über Nephrologie 1974
Stand der bakteriologischen und serologischen Diagnostik bei Nierenerkrankungen, aktuelle Diagnostik von Nierenerkrankungen
Georg Thieme Verlag Stgt. (1974)

13. EIGLER, J., HELD, E.: (a) Prophylaxe chronischer Harnwegsinfekte
Internist 14, 320-324 (1973)

14. EIGLER, J., MARGET, W.: (b) Möglichkeiten und Bedeutung bakteriologischer Diagnostik in der Nephrologie
Internist 17, 77-82 (1976)

15. FUCHS, T.: (a) Pyelonephritis-Diagnostik und Therapie
Studienreihe Boehringer, 1. Auflage 1969

16. FUCHS, T.: (b) Prophylaxe und Früherkennung der Pyelonephritis
Therapiewoche 2, 104-108 (1974)

17. GRIMM, H., SHAFIRI, P.: Hemmstoffgehalt der Urine und seine Bedeutung für die bakteriologische Diagnostik
Ärztl. Lab. 371- (1971)

18. GUTTMANN, D., NAYLOR, G. R. E.: Dip-slide: An aid to quantitative urine culture in general practice
Brit. med. J. 343-345 (1967)

19. HALLMANN, L., BURKHARDT, F.: Klinische Mikrobiologie, 4. neubearbeitete Auflage
Entnahme und Verarbeitung von Untersuchungsmaterial - Bewertung von Untersuchungsergebnissen
37-42
Georg Thieme Verlag Stgt. 1974

20. HÖFFLER, D.: (a) Was sagen Harnbefunde aus über Nierenerkrankungen?
diagnostik 10, 236 (1977)

21. HÖFFLER, D., FIEGEL, P.: (b) Moderne nephrologische Untersuchungsmethoden
Dtsche med. Wschr. 97, 912-918 (1972)

22. HÖFFLER, D., OPITZ, A., SCHAEFER, K.: (c) Die suprapubische Blasenpunktion als Methode zur sterilen Harngewinnung
Schweiz. med. Wschr. 21, 783-789 (1968)

23. HOIGNE, R., BARTHOLOME-PATO, J., MÜLLER, U.: Die Beurteilung des Behandlungserfolges bei Harnwegsinfektionen auf Grund quantitativer Bestimmung von Bakteriurie und Leukozyturie
Schweiz. med. Wschr. 98, Nr. 49, 1939-1944 (1968)

24. HOPPE-SEYLER, G.: Klinisch chemische und morphologische Urindiagnostik in Aktuelle Diagnostik von Nierenerkrankungen
Georg Thieme Verlag Stgt. (1974)

25. KASS, E. H.: Asymptomatic infection of the urinary tract
Trans. Ass. Amer. Physicians 69, 56-64 (1956)

26. KELLER, P.: Vergleichende bakteriologische Untersuchungen von Mittelstrahl- und Blasenpunktionsurin
Therapiewoche 5, 329-330 (1973)

27. KUNZ, H. H., SIEBERT, H. G., FREIBERG, J., PULVERER, G., SCHNEIDER, F. J.: Zur Bedeutung der Blasenpunktion für den sicheren Nachweis einer Bakteriurie
Dtsche med. Wschr. 100, 2252-2264 (1975)

28. LISON, A. E., SEIBT, H.: (a) Rationelle bakteriologische Urinuntersuchung in der Praxis
Med. Welt 26, 713-716 (1975)

29. LISON, A. E., SEIBT, H., LOSSE, H.: (b) Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung der Bakteriurie
Med. Welt 26, 1726-1727 (1975)

30. LOSSE, H.: Epidemiologie von Nieren- und Hochdruckkrankheiten in Aktuelle Diagnostik von Nierenerkrankungen
Georg Thieme Verlag Stgt. (1975)

31. MÖSSNER, G., KELLER, P., FIEBELKORN, W., MAURER, H.: Die suprapubische Blasenpunktion als Methode zur Erzielung einwandfreier bakteriologischer Urinbefunde
Urologe 1, 9. Jg., 21-25 (1970)

32. NEUSSEL, H., LINZENMEIER, G.: Einsatz des Agareintauchverfahrens in der bakteriologischen Urindiagnostik
Ärztl. Lab. 18, 265-272 (1972)

33. PREAC-MURSIC, V., METZ, H.: Vergleichende Untersuchung zur Diagnostik der Bakteriurie
Ärztl. Lab. 12, 425-431 (1971)

34. REUTTER, F., SCHMUZIGER, P., WIESMANN, E.: Die Bedeutung der Blasenpunktion in der Diagnostik von Harnwegsinfekten
Helvetica Medica Acta 4/5, 478-483 (1970)

35. RITZERFELD, W.: (a) Bakteriologische Grundlagen der antibakteriellen
(b) in 30. Chemotherapie der Pyelonephritis
Therapiewoche 2, 113-119 (1974)

36. SALVISBERG, H., SCHLEGEL, G.: Bakteriologische Probleme zur
Ätiologie der interstitiellen Pyelonephritis
Schweiz. med. Wschr. 92, 1667-1673 (1962)

37. SARRE, H.: Therapie der Harnwegsinfekte, insbesondere der
Pyelonephritis
Therapiewoche 29, 2088-2089 (1971)

38. SAVAGE, D. C. L.: Natural history of covered bacteriuria in school-
girls
Kidney int. 8, 90-95 (1975)

39. SCHAAL, K. P.: (a) Chronische Harnwegsinfektionen: bakteriologischer
Nachweis und Verlaufskontrolle
diagnostik 5, 651-655 (1972)

40. SCHAAL, K. P.: (b) Entnahme und Transport von Untersuchungsmate-
rial bei Infektionskrankheiten
Krankenhausarzt 49, 446-464 (1976)

41. SCHNEIDER, F. J., BECHER, H., KUNZ, H.: Vergleichende Untersu-
chung bakteriologischer Resultate aus Urinproben
Med. Welt 26/7, 278-282 (1975)

42. STAMEY, TH. A., GOVAN, D. E., PALMER, J. M.:
The localisation and treatment of urinary tract in-
fections. The role of bactericidal urine levels as
opposed to serum levels
Medicine 44, 1-36 (1965)

43. TAMMEN, H., KRAMANN, B.: Die Katheterung der weiblichen Blase
ohne Gefahren
Urologe A13, 195-197 (1974)

44. THIEL, G., SPÜHLER, O.: Katheterinfekt und sogenannte infektiöse (episomale) Resistenz
Schweiz. med. Wschr. 95, 1155-1157 (1965)

45. THIELE, K. G.: Ätiologie und Pathogenese der chronischen Pyelonephritis
Therapiewoche 24, 1096-1100 (1969)

46. THIELER, H., WITZLEB, W., FÄRBER, I., WACHTEL, D.: Die Bedeutung der suprapubischen Blasenpunktion für die bakteriologische Diagnostik
Wiener Klin. Wschr. 84, 313-317 (1972)

47. WACHTEL, D., WITZLEB, W., THIELER, H., KULICK, B., FÄRBER, I.: Beurteilung der bakteriologischen Ergebnisse. Indikation und Kontraindikation zur Blasenpunktion
Wiener Klin. Wschr. 84, 344-347 (1972)

48. WIEBEL, J., MATZ, K., GRÜTTNER, R., MENKING, M., STANKE, N., WILLIG, R. P.: Suprapubische, perkutane Blasenpunktion bei Kindern mit Harnwegsinfekt
DMW 97, Nr. 38, 1049-1055 (1972)

49. WILLE, L., WINTER, J.: Erfahrungen mit einer einfachen Methode zur quantitativen Keimbestimmung aus dem Urin
Dtsche med. Wschr. 94, 2223-2226 (1969)

50. WITZEL, L.: Vergleichende bakteriologische Untersuchungen von Mittelstrahl- und Blasenpunktionsurin
Med. Klin. 66, 1410-1412 (1971)

51. WITZGALL, H., KLAUS, D.: Suprapubische Blasenpunktion bei Keimzahlen ab 10^4
diagnostik 7, 380 (1976)

Lebenslauf

Am 2. Juli 1950 wurde ich, Brigitte Schaible geb. Frohnert, als erste Tochter des Lehrers Siegfried Frohnert und seiner Ehefrau Ursula geb. Quelle in Frankenberg/Eder geboren.

Von 1957 - 1961 besuchte ich die Volksschule, von 1961 - 1969 den sprachlichen Zweig des Gymnasiums Philippinum in Weilburg/Lahn, wo ich am 6. Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1969 begann ich mein Medizinstudium an der Universität Giessen, wo ich am 13. Oktober 1970 die naturwissenschaftliche und am 7. April 1972 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Am 11. Juli 1975 legte ich ebenfalls dort das medizinische Staatsexamen ab.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich jeweils 4 Monate in der nephrologischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin des Robert-Bosch-Krankenhauses, in der chirurgischen Abteilung des Marienhospitals und in der Landesfrauenklinik, alle in Stuttgart, tätig.

Meine Approbation als Ärztin erhielt ich am 18. Januar 1977.

Seit dem 1. Januar 1977 bin ich Assistenzärztin in der gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Nürtingen.

Seit dem 12. Juli 1974 bin ich verheiratet.